

Trabajo de fin de grado

Abordaje en fisioterapia tras toxina botulínica en parálisis cerebral infantil

Approach in physiotherapy after botulinum toxin in
children with cerebral palsy

Revisión sistemática

- **Autora:** María Martín Díaz
- **Titulación:** Grado de Fisioterapia
- **Centro universitario:** E.U. Gimbernat Cantabria
- **Tutora:** Cristina Fernández Calle
- **Fecha de entrega:** 20/09/2016

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Índice de abreviaturas | Pág. 3 |
| Resumen..... | Pág. 5 |
| Abstract..... | Pág. 6 |
| 1. Introducción | Pág. 7 |
| 2. Metodología | |
| 2.1. Estrategia de búsqueda | Pág. 11 |
| 2.2. Criterios de inclusión..... | Pág. 13 |
| 2.3. Criterios de exclusión..... | Pág. 14 |
| 2.4. Evaluación metodológica..... | Pág. 15 |
| 3. Resultados | Pág. 19 |
| 4. Discusión | Pág. 25 |
| 5. Conclusiones | Pág. 30 |
| 6. Anexos | Pág. 31 |
| 7. Bibliografía..... | Pág. 40 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AHA:** Assisting Hand Assessment.
- **AK:** ABILHAND-kids.
- **AVD:** actividades de la vida diaria.
- **BIT:** Terapia Intensiva Bimanual.
- **CASPe:** Critical Appraisal Skills Programme España.
- **COPM:** Canadian Occupational Performance Measure.
- **CCHQ:** Care and Confort Hypertonicity Questionnaire.
- **CPCHILD:** Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities.
- **CPQOL-child:** Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children.
- **DTI:** Diffusion Tensor Imaging.
- **EVGS:** Edinburgh Visual Gait Score for Cerebral Palsy.
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **FA:** Fractional Anisotropy.
- **GAS:** Goal Attainment Scaling.
- **GMFCS:** Gross Motor Function Classification System.
- **GMFM:** Gross Motor Function Measure.
- **GMFM-88:** Gross Motor Function Measure-88.
- **KE:** knee extension.
- **KF:** Knee flexion.
- **MACS:** Manual ability Classification System.
- **MAS:** Modified Asworth Scale.
- **MMII:** miembros inferiores.
- **MRI:** Magnetic Resonance Imaging.
- **MS:** miembro superior.

- **NS:** No significativo.
- **OSAS:** Observational Skills Assessment Score.
- **PEDI:** Paediatric Evaluation of Disability.
- **PC:** Parálisis cerebral.
- **PPP:** Pediatric Pain Profile.
- **PRS-UL:** Physician Rating Scale for Upper Limb.
- **PRT:** Paediatric Reach Test.
- **SCALE:** Selective Control Assessment of Lower Extremity.
- **TB:** Toxina botulínica.
- **TB-A:** Toxina botulínica tipo A.
- **TO;** terapia ocupacional.
- **TOCH:** Terapia de Ondas de Choque.
- **TSA:** Tardieu Spasticity Angle.
- **TSG:** Tardieu Spasticity Grade.
- **TTO:** tratamiento.
- **%HRD:** muscle hardness percentage.
- **1MFWT:** One Minute Fast Walk Test.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del trabajo es realizar una revisión sistemática, mediante estudios publicados recientemente, acerca de la eficacia del tratamiento de fisioterapia tras la aplicación de toxina botulínica en niños con parálisis cerebral.

Introducción: La parálisis cerebral es una lesión persistente pero no variable del sistema nervioso central que origina un tono muscular patológico. La espasticidad es muy frecuente y conlleva limitaciones en las actividades de la vida diaria.

Material y método: Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos desde marzo hasta septiembre de 2016 en las siguientes bases de datos: Pubmed, Trip Database y PEDro. Tras pasar los criterios de inclusión y exclusión propuestos, se valoró la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la escala Critical CASPe y se obtuvieron un total de 7 artículos para incluir en la revisión.

Resultados: Se demostró que el tratamiento de fisioterapia tras la aplicación de toxina botulínica en niños con parálisis cerebral es efectivo, aunque varía mucho dependiendo del tipo de parálisis cerebral, la muestra y el tratamiento específico de fisioterapia. No queda claro cuáles son las técnicas o métodos de tratamiento fisioterápicos más adecuados ni las dosis apropiadas de toxina botulínica a inyectar.

Conclusión: Se necesitan estudios nuevos con una buena metodología que verifiquen la eficacia de este tratamiento en los diferentes tipos de parálisis cerebral para saber con exactitud qué técnicas de fisioterapia son más eficaces para aplicarlas junto a la toxina botulínica.

Palabras clave: "Parálisis cerebral", "Modalidades de terapia física", "Niños", "Toxina botulínica tipo A".

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to show the different physiotherapy treatment after the injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy.

Introduction: Cerebral palsy is a persistent but non-variable central nervous system injury that causes, among other possible symptoms, a pathological muscle tone. Spasticity is common and involves limitations in activities of daily living.

Methods: A literature search was conducted from March to September 2016 in the following databases: Pubmed, Trip Database and PEDro. After passing the inclusion and exclusion criteria, the quality of randomized clinical trials by CASPe scale was evaluated and a total of 7 articles were obtained to include in the review.

Results: It was shown that physiotherapy treatment after injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy is effective, although it varies widely depending on the type of cerebral palsy, the sample and the specific physiotherapy treatment. It is not clear what are the techniques or methods most appropriate for these benefits or the appropriate botulinum toxin injected dose.

Conclusion: New studies are needed to verify the efficacy of this treatment in different types of cerebral palsy and to know exactly what physiotherapy techniques are more effective to implement with botulinum toxin. In turn, it needs to have a good study methodology and common assessment scales and reliable.

Key words: “Cerebral palsy”, “Physical therapy modalities”, “Child”, “Botulinum toxins, type A”.

1. INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) está definida como un trastorno persistente pero no variable del movimiento y la postura, secundario a una lesión no progresiva en el cerebro en los primeros años de vida y que afecta a su desarrollo. Dependiendo del momento en el que se produzca la lesión, ésta puede ser congénita, si ocurre en la etapa pre o perinatal y adquirida o postnatal si ocurre tras el primer mes de vida. Se trata de uno de los trastornos que con más frecuencia provoca discapacidad en la infancia, con una prevalencia de 2-3/1000 nacidos^{1, 2, 3}.

Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran la prematuridad, el bajo peso al nacer, la asfixia perinatal, infecciones postnatales como la meningitis o la sepsis temprana, intoxicaciones y traumatismos. El conocimiento de los distintos factores de riesgo que están relacionados con la PC es importante para su detección precoz y prevención de complicaciones asociadas, ya que los niños con PC presentan con frecuencia, además de los trastornos motores, otros trastornos asociados y complicaciones como trastornos sensoriales, cognitivos, epilepsia, complicaciones ortopédicas y orgánicas^{2, 3}.

Según el tipo de afectación, la PC se divide en espástica, discinética, atáxica, hipotónica o mixta. Por otro lado, según la distribución anatómica de la afectación, se divide en diplejía, hemiplejía o tetraplejía, siendo esta última la más grave y común, 40-44%¹. Otra forma de clasificarla es según la gravedad: leve, moderada, grave o profunda. Hasta los 2 años no es fácil diagnosticar el tipo de PC, ya que puede haber cambios en el tono muscular y en la función motriz hasta entonces⁴.

La PC espástica es la más común, manifestándose en un 70% de los casos y se caracteriza por tener una falta de movilidad espontánea y menor amplitud de

movimiento, resultado de la espasticidad. La espasticidad es un aumento del tono muscular provocado por un reflejo miotático exagerado⁴. Se produce por una lesión de la vía piramidal y causa una resistencia excesiva al estiramiento pasivo, que es mayor cuanto más rápido sea el movimiento de éste. Se trata de un fenómeno duradero, dinámico y cambiante, con múltiples factores que influyen en él y, por tanto, que habrá que tener en cuenta para programar un tratamiento efectivo. Dependiendo del grado de espasticidad, se producirán contracturas y deformidades en mayor o menor medida. La espasticidad evoluciona de forma natural hacia la cronicidad, alterando las propiedades de los tejidos blandos y estableciendo una fibrosis en el músculo y las estructuras adyacentes. A raíz de ello, la contractura se instaura apareciendo retracciones, deformidades osteoarticulares y lo más incapacitante, dolor. Por ello, es primordial actuar de forma precoz, en los primeros estadios, sobre todo tratándose de niños, ya que la espasticidad influye muy negativamente en su desarrollo musculoesquelético. Es muy importante, a su vez, plantear el tratamiento más adecuado para cada sujeto en particular, centrándose en el tipo de lesión, su evolución y los déficits que presenta^{5, 6, 7}.

Para la evaluación clínica de la PC, además de la anamnesis y la exploración, se pueden usar escalas objetivas como: la Escala de espasticidad de Asworth modificada (MAS)⁸ y Tardieu Scale para la espasticidad; la Gross Motor Function Classification System (GMFCS)⁹ para clasificar la función motora gruesa; la Manual Ability Classification System (MACS)¹⁰ y la Assisting Hand Assessment (AHA)¹¹ para valorar la extremidad superior.

Para el tratamiento de la PC se forma un equipo multidisciplinar en el que intervienen los fisioterapeutas, los terapeutas ocupacionales y los médicos, junto con otros profesionales de la salud. La eficacia no reside en la utilización de una sola técnica, sino en el trabajo conjunto de muchas de ellas. Debido a que la espasticidad afecta a

diferentes músculos y de distinta manera, los tratamientos locales son los más adecuados, ya que permiten disminuir la espasticidad de los músculos hipertónicos sin debilitar otros que no están afectados. En la actualidad, la terapia local de administración parenteral de elección es la toxina botulínica (TB)^{12, 13}.

La TB es una neurotoxina que bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo una denervación química transitoria, además de inhibir la liberación periférica de neurotransmisores nociceptivos, produciendo un efecto analgésico. Con el paso del tiempo, el axón se regenera y emite nuevas prolongaciones que vuelven a inervar la fibra muscular, reinstaurando la actividad vesicular en los terminales nerviosos originales, las nuevas prolongaciones desaparecen y la placa neuromuscular original recupera su funcionalidad¹⁴. El efecto se inicia a los 2-3 días, hasta producir el máximo efecto tras un mes, siendo la duración total del efecto unos 3-4 meses, tiempo necesario para la completa reinervación⁴. Aún así, el grado y la duración de la relajación muscular dependen de la dosis que se aplique y de cada sujeto en particular³. Hay siete serotipos antigénicamente distintos de TB, siendo la tipo “A” (TB-A) la más conocida y utilizada. La TB-A destaca por la baja incidencia de efectos secundarios que tiene y los que se producen son de intensidad leve y siempre transitorios^{15, 16}.

Para la aplicación de TB-A deben escogerse un grupo limitado de músculos con contractura dinámica y reductible, no pueden tratarse grandes grupos musculares a la vez. La aplicación se realiza mediante una inyección introduciendo la TB-A en el punto o puntos de mayor densidad de uniones neuromusculares, zona en la que con el mínimo de dosis se consigue el máximo efecto⁴. Las técnicas más comunes de localización del punto de mayor densidad son: palpación, electromiografía sonora, electroestimulación y ecografía^{15, 16}.

Para que el tratamiento con TB-A sea efectivo, debe ir acompañado de un tratamiento rehabilitador en el que la fisioterapia tiene mucha importancia. El papel del fisioterapeuta tras la aplicación de TB-A es potenciar los músculos debilitados y fortalecer los antagonistas a los espásticos y a su vez, aumentar el estiramiento de los músculos espásticos que han sido tratados con TB-A. Estos objetivos se pueden llevar a cabo mediante las siguientes técnicas: cinesiterapia, en la que se incluyen movilizaciones articulares, estiramiento y fortalecimiento de la musculatura espástica, trabajo de la musculatura antagonista y técnicas de facilitación neuromuscular²⁰; reeducación del equilibrio, la marcha y la propiocepción²⁰; terapia de ondas de choque extracorpóreas (TOCH), que pretenden reducir la espasticidad de los músculos afectados mediante ondas acústicas que aceleran los procesos de autocuración, mejoran el metabolismo, aumentan la circulación sanguínea y regeneran el tejido dañado de forma no invasiva ni dolorosa^{17, 18}; terapia intensiva bimanual (BIT)¹⁹; férulas y yesos seriados que mantienen el estiramiento de los músculos inyectados; métodos como la locomoción refleja de Vojta, Le Metayer o Bobath²⁰.

Dentro del abordaje terapéutico de la espasticidad en la PC, hay muchos campos desde los que se puede actuar y múltiples técnicas de tratamiento que se pueden emplear. Lo primordial es conseguir unos objetivos consensuados entre el equipo multidisciplinar y el sujeto. Esta revisión sistemática pretende recoger los distintos tratamientos de fisioterapia que se aplican tras el tratamiento de TB en niños con PC.

2. METODOLOGÍA

Este estudio consiste en una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) publicados entre 2010 y 2016 en inglés y en español, dirigida a otorgar evidencia científica a la efectividad de la fisioterapia junto con la TB-A en niños diagnosticados de PC. La revisión fue realizada entre los meses de marzo a septiembre de 2016.

2.1. Estrategia de búsqueda

En marzo de 2016 se realiza una **búsqueda inicial** de información con la consiguiente pregunta propuesta: ¿qué abordaje de fisioterapia se realiza tras la aplicación de toxina botulínica en niños con PC?. En un principio se busca información acerca de la PC introduciendo en Pubmed el término “*cerebral palsy*”, apareciendo alrededor de 25.000 resultados de todo tipo. Para encaminar más la búsqueda hacia la pregunta propuesta, se introduce en la misma base de datos los términos “*cerebral palsy*” y “*botulinum toxin*”, obteniendo 841 resultados. Ambas búsquedas se llevan a cabo sin la utilización de filtros, por lo que entre los resultados que aparecen se encuentran tanto ensayos clínicos controlados, como guías y revisiones sistemáticas. También se busca información que relacione los anteriores temas con “*Physical therapies*” o “*Physiotherapy*”. Para objetivar esta búsqueda se introduce los anteriores términos: “*Cerebral palsy*”, “*botulinum toxin*” y “*physical therapies*” en Pubmed obteniendo un total de 109 artículos. Entre ellos se incluyen todo tipo de estudios, de hasta 10 años de antigüedad.

Tras la búsqueda inicial, ya se tiene una idea acerca de la cantidad de estudios sobre los que se puede trabajar y se realiza entonces una **búsqueda sistemática** mediante las siguientes bases de datos: Trip Database, PEDro y Medline (a través de su herramienta de búsqueda Pubmed).

En cada una de las bases de datos se utilizan diferentes términos de búsqueda, aplicando distintos filtros para reducir la cantidad de información. A continuación se detallan las diferentes búsquedas realizadas en cada una de las bases. Todo queda resumido en la Tabla 1 (anexos).

Pubmed

En cuanto a la elección de los términos de búsqueda, en Pubmed se ha utilizado el tesauro correspondiente MeSH para ser más precisa la búsqueda. Como operadores booleanos únicamente se ha introducido “AND” para que los registros que aparezcan contengan todos los términos MeSH mencionados.

Los siguientes términos de búsqueda fueron utilizados:

- “*Cerebral palsy*”[Mesh] AND “*Botulinum toxins, type A*”[Mesh], apareciendo 499 artículos. Se aplican distintos filtros empezando por “Randomized controlled trial” que reduce el número a 89 artículos. Después se aplican los filtros “5 years”, “child” y “humans” y se queda en 25 artículos. Por último se aplica el filtro “Language (spanish/english)” y se obtienen 23 artículos. Para especificar más en nuestro tema se hace una nueva búsqueda.

- “*Cerebral palsy*”[Mesh] AND “*Botulinum toxins, type A*”[Mesh] AND “*Physical therapy modalities*”[Mesh], aparecen 72 artículos, aplicando como filtro “Randomized controlled trial” finalmente se obtienen 17 artículos. Para reducir este número se aplica el filtro “child” apareciendo 16 artículos. También se utiliza el filtro “Language (spanish/english)” y el filtro “humans”, mostrándose los mismos 16 artículos. Finalmente se aplica el filtro “5 years” obteniendo un total de 9 artículos apropiados para nuestro estudio.

Trip Database

Los siguientes términos de búsqueda fueron utilizados:

- “*Cerebral palsy botulinum toxins type A physical therapy modalities*”, se obtiene un total de 52 artículos. Para especificar más en nuestro tema, se añaden nuevos términos de búsqueda.

- “*Cerebral palsy botulinum toxins type A children physical therapy modalities*”, obteniendo como resultado 48 artículos, entre los que se encuentran 7 revisiones sistemáticas y 19 ensayos clínicos controlados. Se aplican los filtros de “controlled trial” y “5 years” y se obtiene un total de 10 artículos.

PEDro

Los siguientes términos de búsqueda fueron utilizados:

- “*Cerebral palsy botulinum toxins type a physical therapy*”, adquiriendo 2 artículos. Se especifica más en el tema a tratar.

- “*Cerebral palsy botulinum toxins type a children physical therapy*”, se obtienen de nuevo los mismos 2 artículos. Observamos que los dos son ensayos clínicos tras pasar el filtro “clinical trial”, sin embargo ninguno es válido para la revisión ya que al pasar el filtro “5 years” no aparece ningún artículo.

Para finalizar nuestra búsqueda bibliográfica, se lleva a cabo una **búsqueda manual** de artículos que aparecen en la bibliografía de otros artículos y en las revistas: Rehabilitación, Fisioterapia, y Revista Iberiamericana de Fisioterapia y Kinesiología, con las palabras clave “Cerebral palsy and botulinum toxins and physiotherapy”.

En la bibliografía de los artículos buscados en las bases de datos, encontramos 16 artículos que encajan con nuestro tema. Analizando cada uno particularmente, descartamos 12 porque no son ECAs y son anteriores al 2010, y nos quedamos con 4

para la revisión. En las revistas no se encuentran artículos válidos, ya que ninguno coincide con el tema de la revisión.

Una vez obtenidos todos los resultados, se realiza una lectura rápida del título y resumen de los artículos con el objetivo de analizar si corresponden o no con nuestro objetivo y pregunta. A continuación, se recogen los artículos de la red y se procede a pasar los criterios de inclusión y exclusión.

2.2. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron seleccionados de acuerdo a la búsqueda de datos objetivos, escogiendo los que más ayudasen a seleccionar los estudios más adecuados para la pregunta y el objetivo de la revisión.

Diseño del estudio:

- ECAs incluidos en las bases de datos de TripDatabase, PEDro y Pubmed.
- ECAs publicados en las revistas electrónicas.
- ECAs mencionados en la bibliografía de anteriores artículos encontrados.
- Únicamente ECAs, ya que así se evitan sesgos de publicación y selección.

Participantes:

- Niños con edad comprendida entre 0 y 18 años.
- Diagnosticados de PC.
- Tratados con TB-A y fisioterapia.
- Un número mínimo de 10 participantes a incluir en la muestra.

Intervención:

- Estudios en los que los participantes, diagnosticados de PC, sean tratados con TB-A en la musculatura espástica y tras la aplicación de TB-A realicen un

tratamiento de fisioterapia enfocado a mejorar y prolongar los efectos de ésta. El tratamiento de fisioterapia incluye cualquier modalidad.

Mediciones:

- Que tenga un buen sistema de valoración objetivo y estandarizado.
- Las mediciones deben tomarse como mínimo al inicio y al final de la intervención.

Idioma de los estudios:

- En español o en inglés (británico o americano).

Año de publicación:

- Se aceptan estudios publicados posteriormente al 2010, con 5 años de antigüedad.

Calidad del ensayo clínico:

- Deben obtener una puntuación mayor o igual a 5 en la escala “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) para ser incluidos en la revisión.

2.3. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión que se tomaron como referencia fueron los siguientes:

- Estudios que no sean ECAs, como guías o revisiones sistemáticas.
- Estudios en los que la población no estuviera bien definida en cuanto a edad, patología o número de participantes.
- Estudios con muestras menores a 10 participantes.
- Estudios en los que los participantes son adultos mayores de 18 años.
- Participantes con otra patología diferente a la PC.
- Cuyas intervenciones no tuvieran nada que ver con la TB-A y la fisioterapia, tales como cirugía, masaje chino o tailandés o tratamiento con otros fármacos.

- Estudios en los que la lectura del resumen no corresponde con el tema seleccionado.
- Estudios que no aporten resultados claros.
- Estudios con una puntuación inferior a 5 puntos en la escala CASPe.

Al terminar la búsqueda bibliográfica se obtienen un total de 23 artículos válidos para el estudio. Para definir mejor la búsqueda se aplican los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo un total de 11, de los cuales 4 están repetidos, con lo que el número se reduce a 7. Estos estudios deben ser analizados mediante una lectura crítica en la que se analiza de forma exhaustiva cada uno y dependiendo de su puntuación, son escogidos o no finalmente para la revisión. Todo lo anterior queda plasmado en la figura 2 (anexos).

2.4. Evaluación metodológica

Para analizar la calidad metodológica de los artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica se ha utilizado el programa de lectura crítica CASPe. Contiene once preguntas, con las que se pretende determinar los artículos válidos para la revisión. Como criterio de inclusión se ha utilizado una puntuación ≥ 5 puntos en dicha escala, los estudios por debajo de esta puntuación han quedado excluidos. Se pueden observar los distintos criterios de la escala CASPe al igual que las características y los resultados obtenidos en cada estudio en la tabla 3 (anexos).

Las tres primeras preguntas se denominan preguntas de eliminación, ya que son rápidas de contestar y determinantes para la puntuación final. Tan solo L. Speth et al.²¹ ha obtenido dos respuestas negativas en las preguntas 2 y 3 acerca de la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento y su seguimiento. Esto es debido a que, por problemas de consentimiento de los padres con la aleatorización del estudio, no se ha podido llevar a cabo el simple ciego. Trece niños han sido incluidos en el grupo de tratamiento que los padres han elegido, en vez de ser por azar. R.E Thomas et al.²⁵

tampoco obtuvo respuesta positiva en la pregunta 2 ya que no se hace un seguimiento completo de todos los participantes y tres de ellos no acuden a todas las valoraciones. Ambos estudios deberían ser excluidos de la revisión al tener respuestas negativas en las primeras preguntas de eliminación, pero no ha sido así debido al reducido número de estudios que quedaban.

La pregunta 4, sobre si se mantiene el cegamiento a pacientes, clínicos y personal del estudio, es la que más respuestas negativas tiene, ya que ningún ensayo tiene un triple ciego. L. Speth et al.²¹ se presenta como un ensayo aleatorio y controlado pero debido a los problemas anteriormente relatados, acaba siendo un ensayo clínico no aleatorizado. A. Picelli et al.²³, S.K. Chaturvedi et al.²⁴ y R.E. Thomas et al.²⁵, son ensayos a simple ciego en los que únicamente el participante desconoce el grupo de asignación al que pertenece. Por último, L. Copeland et al.²², S.A. Williams et al.²⁷ y A. Ferrari et al.²⁶ son ensayos de doble ciego en los que tanto el paciente como el clínico desconocen la asignación de los grupos.

El criterio 5 habla del parecido que tienen los grupos de tratamiento al comienzo del estudio y todos los ECAs coinciden en una respuesta afirmativa, ya que todos ellos establecieron unos criterios de inclusión y exclusión y posteriormente se dividió a los participantes en cada grupo de tratamiento atendiendo a su edad, sexo, lado afecto o nivel funcional. El tamaño de la muestra es variable, pero de manera general los estudios seleccionados no tienen un tamaño muestral muy grande, siendo el número más pequeño de muestra 10 participantes en A. Picelli et al.²³ y el más grande 36 participantes en S.K. Chaturvedi et al.²⁴.

En cuanto a las preguntas relacionadas con los resultados de los ensayos, todos han obtenido una respuesta positiva en la pregunta 7 sobre si es grande el efecto del tratamiento, ya que, teniendo en cuenta cada intervalo de confianza particular, en todos

los artículos se muestran diferencias estadísticamente relevantes comparando las mediciones pre y post-intervención. En la mayoría de ellos, a pesar de que los resultados generales son positivos, hay escalas de valoración en las que no se observan diferencias significativas entre las mediciones iniciales y finales, pero si se encuentran diferencias en otras escalas. Es el caso de L. Speth et al.²¹, A. Picelli et al.²³ y R.E. Thomas et al.²⁵. En todos los estudios las mediciones se presentan acompañadas de datos estadísticos y gráficos donde se especifica la evolución de cada variable, aunque en S. Speth et al.²¹ no se expresa en datos estadísticos el resultado comparativo final entre los grupos de tratamiento.

La pregunta 8 sobre el intervalo de confianza es afirmativa para todos los estudios, además todos coinciden en el intervalo de confianza de 95%, salvo S.K. Chaturvedi et al.²⁴ que no aparece el intervalo de confianza.

Las últimas tres preguntas hablan de la aplicación de los resultados de los estudios en nuestro medio o población, siendo las primeras dos preguntas positivas en todos los estudios ya que los participantes, el tratamiento y la patología son similares o iguales a los que nos encontramos nosotros. Sin embargo, en la tercera pregunta en L. Speth et al.²¹, A. Picelli et al.²³, R.E. Thomas et al.²⁵ y A. Ferrari et al.²⁶ no compensan los riesgos y los costes con los beneficios.

3. RESULTADOS

En los siete estudios revisados se observan resultados favorables tras el tratamiento combinado de inyección de TB-A y fisioterapia. Sin embargo, existen resultados muy dispares de unos estudios a otros según el tipo de PC del que se trate, la edad de los participantes, la terapia física empleada o la dosis de TB-A administrada.

Para desarrollar mejor todo lo anterior se ha realizado un análisis de los resultados que se explica en el siguiente **resumen cualitativo**.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, la mayoría de los ensayos coinciden. Como criterios de inclusión y exclusión generales se encuentran el diagnóstico de PC de tipo espástica; participantes mayores de 2 años para asegurarse el diagnóstico exacto; una puntuación determinada medida con la escala GMFCS, MACS o MAS; presencia de contracturas que no sean de carácter fijo; que no hayan tenido tratamiento ortopédico ni quirúrgico 6 meses antes del estudio.

En cuanto a los métodos de valoración, hay muy pocas similitudes entre los estudios ya que cada uno abarca un tema y por consiguiente, utiliza las escalas más apropiadas. Las escalas más comunes son MAS para valorar la espasticidad, Goal Attainment Scaling (GAS) para valorar los objetivos y GMFCS para valorar la función motora. Aun así no todos los artículos las utilizan. En su lugar L. Copeland et al.²² utiliza Canadian Occupational Performance Measure (COPM) para valorar la satisfacción y el rendimiento, la escala Pediatric Pain Profile (PPP) para valorar el dolor y las escalas Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD), Care and Comfort Hypertonicity Questionnaire (CCHQ) y Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children (CPQOL-child) para valorar la calidad de vida y el cuidado; A. Picelli et al.²³ utiliza las escalas Heckmann y muscle hardness percentage (%HRD)

en ecografía y la escala Tardieu para la espasticidad; S.A. Williams et al.²⁷ utiliza Selective Control Assessment of Lower Extremity (SCALE) para valorar el control motor, dinamómetro para valorar la fuerza muscular y Magnetic Resonance Imaging (MRI); L. Speth et al.²¹ utiliza ABILHAND-kids (AK), AHA y Observational Skills Assessment Score (OSAS) para valorar la función bimanual y la evaluación en video; A. Ferrari et al.²⁶ utiliza AHA, Paediatric Evaluation of Disability (PEDI) y AK.

Como se explica en la metodología, todos los artículos constan de un tratamiento formado por TB-A y terapia física. En cuanto a la marca de TB-A, utilizan Botox[®] los siguientes artículos: L. Copeland et al.²², R.E. Thomas et al.²⁵, A. Ferrari et al.²⁶ y S.A. Williams et al.²⁷ y utilizan la marca Dysport[®] L. Speth et al.²¹ y S.K. Chaturvedi et al.²⁴. A. Picelli et al.²³ no especifica la marca de toxina que utiliza. La marca de TB-A implica una dosis específica de aplicación, siendo 500 unidades de TB-A por cada 3 mL de solución salina en el caso del Botox[®] y 100 unidades de TB-A por cada 1mL en la marca Dysport[®]^{15, 16}. El tratamiento de placebo que se propone como alternativa a la TB-A en L. Speth et al.²¹, L. Copeland et al.²² y A. Ferrari et al.²⁶ es la solución salina. En S.K. Chaturvedi et al.²⁴ no especifica qué tipo de placebo se utiliza. Los otros tres artículos no utilizan grupo placebo.

El programa de fisioterapia que describe cada ensayo abarca muchos tratamientos diferentes para tratar la espasticidad junto con la TB-A. L. Speth et al.²¹ estudia el tratamiento de BIT; L. Copeland et al.²² utilizan yesos seriados junto con un tratamiento de terapia física que no especifican; A. Picelli et al.²³ demuestran el efecto de TOCH, técnicas de neurodesarrollo, estiramientos y fortalecimiento de los músculos tratados con TB-A; S.K. Chaturvedi et al.²⁴ lleva a cabo un con estiramientos por la mañana y trabajo de marcha por la tarde; R.E. Thomas et al.²⁵ divide los grupos de tratamiento de fisioterapia en grupales e individuales y ambos están formados por un calentamiento

inicial, trabajo de flexibilidad de miembros inferiores (MMII), fortalecimiento y equilibrio trabajados en un circuito; A. Ferrari et al.²⁶ acompaña el tratamiento farmacológico con 45 minutos semanales de fisioterapia que incluye estiramientos, control motor y percepción mediante juegos, además del uso de férulas y órtesis nocturnas y durante el día para realizar las actividades de la vida diaria (AVD); S.A. Williams et al.²⁷ estudia la fisioterapia pre y post TB-A tratándose de un trabajo de estiramientos pasivos y manuales de los MMII y fortalecimiento con carga progresiva.

Para ser más exactos y objetivos hablando de los estudios, se hace una síntesis de los resultados particulares quedando todo proyectado en el siguiente **resumen cuantitativo**.

En el ECA L. Speth et al.²¹ valoran la eficacia del tratamiento con TB-A y BIT, en conjunto y por separado, en niños con hemiplejia espástica. Los participantes son 35 niños de edad media 7,14 años, divididos en cuatro grupos de tratamiento: solo TB-A, solo BIT, TB-A y BIT y grupo control con placebo y BIT. Mediante las comparativas pre y post-intervención que se llevan a cabo con las escalas de valoración, se obtienen los resultados siguientes: en la AHA hay mejoras significativas a favor de los grupos sin TB-A a las 12 semanas; en AK hay mejoras significativas en los grupos con BIT sólo a las 12 semanas; OSAS presenta resultados significativos en 24 semanas a favor de la TB-A para mejorar el uso de las dos manos en los participantes más jóvenes y en 6 y 24 semanas en los más mayores; en la escala ABILHAND-kids aparecen mejoras significativas con BIT a las 12 y 18 semanas pero no significativas a las 24 semanas; con la GAS no se calculan resultados estadísticos, sólo se usa como valoración de los objetivos; en COPM se obtienen mejoras significativas en rendimiento y satisfacción a favor de BIT en 12 y 24 semanas.

L. Copeland et al.²² publicado en 2014, estudia la eficacia del tratamiento de TB-A junto con fisioterapia para mejorar las necesidades de atención y comodidad en 41 niños

de entre 2 y 16 años con PC y marcha conservada. La evolución de los resultados varia dependiendo de la escala: COPM obtiene resultados significativos a favor de la TB-A a las 4 semanas ($p=0.007$) y a las 16 semanas ($p=0.003$) en el apartado de satisfacción, y resultados también significativos a favor de la TB-A a las 4 semanas ($p=0.001$) en cuanto al rendimiento, pero no significativos a las 16 semanas; la escala CPCHILD únicamente tiene resultados positivos a favor de la TB-A a las 16 semanas ($p=0.008$); PPP no ha obtenido resultados significativos, además tan sólo 18 participantes la han realizado, ya que los demás no tenían dolor; CCHQ y CPQOL-child no obtienen resultados significativos ni a las 4 ni a las 16 semanas.

A. Picelli et al.²³ compara los efectos clínicos de la TB-A con y sin TOCH en ecografía en niños con PC. Se trata de un ECA de simple ciego cuyos participantes son 10 niños, con una media de edad de 9,7 años y una puntuación de I-IV en GMFCS. Los participantes se asignan al azar a dos grupos de tratamiento, uno con TB-A y TOCH y el otro grupo sólo con TB-A, ambos formados por 5 niños cada uno. El tratamiento dura 4 semanas en las que las valoraciones se llevan a cabo mediante las escalas MAS y Tardieu, dividida en Tardieu Spasticity Grade (TSG) y Tardieu Spasticity Angle (TSA). También se valoran mediante ecografía con la escala Heckman y el porcentaje de %HRD. Los resultados en cuanto a la espasticidad no son significativos en TSG y TSA, sin embargo si hay resultados significativos a favor de la TB-A con TOCH en 1 mes medido con la MAS ($p=0.001$). En ecografía la escala Heckman no tiene resultados significativos, sin embargo %HRD demuestra resultados significativos a favor de la TB-A y TOCH en 1 mes ($p=0.021$).

En el ECA S.K. Chaturvedi et al.²⁴ el objetivo es comparar los efectos del tratamiento con TB-A y fisioterapia con el tratamiento de fisioterapia, mediante la tractografía en niños con diplejía espástica. Los participantes son 36 niños de 4,4 años de media de

edad a los que se divide en dos grupos de tratamiento. Los resultados se evalúan mediante la escala Gross Motor Function Measures (GMFM) y la medida de la materia blanca cerebral en una tractografía siendo los siguientes: en la GMFM y en Fractional Anisotropy (FA) mediante MRI se aprecian mejoras significativas en ambos grupos de tratamiento ($p=0.001$) en comparación con el inicio.

R.E. Thomas et al.²⁵ tiene como objetivo comparar la fisioterapia grupal con la individual tras la aplicación de TB-A en los miembros inferiores de niños con PC que conservan la marcha. La muestra está formada por 34 niños con una edad media de 7,8 años y GMFCS entre I-III. Durante 26 semanas se lleva a cabo un tratamiento de fisioterapia tras TB-A para el que se divide la muestra en dos grupos, uno con fisioterapia en grupo y otro con fisioterapia individual. Las escalas de valoración son COPM y Edinburgh Visual Gait Score for Cerebral Palsy (EVGS) como medidas primarias y Paediatric Reach Test (PRT), One Minute Fast Walk Test (1MFWT), Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) y CPQOL-child como medidas secundarias. Los resultados son significativos en el COPM acerca de la satisfacción a favor de la fisioterapia grupal ($p<0.01$), en la PRT ($p=0.0005$) a favor de la fisioterapia individual a las 10 y 26 semanas, en 1MFWT a favor de la fisioterapia grupal a las 26 semanas ($p=0.006$) y en CPQOL-child ($p=0.002$) a favor de la fisioterapia grupal en comparación con el inicio. COPM en rendimiento, EVGS y GMFM no obtienen resultados significativos.

A. Ferrari et al.²⁶ es un ECA de doble ciego con el objetivo de investigar la eficacia de la TB-A combinada con un tratamiento individualizado de fisioterapia que mejore la actividad del miembro superior en las AVD en niños con hemiplejía y comparar los resultados con un tratamiento sin TB-A. Durante 6 meses, 27 niños se someten al tratamiento y los resultados son los siguientes: la escala AHA demuestra mejoras

significativas a favor de TB-A en T2 ($p=0.025$); PEDI, ABILHAND-kids, MAS y PRS-UL no demuestran resultados significativos; GAS muestra mejoras significativas a favor de TB-A en T2 ($p=0.03$).

Por último, el ECA de doble ciego de S.A. Williams et al.²⁷ tiene como objetivo investigar el efecto de la TB-A y el fortalecimiento muscular mediante valoraciones de la fuerza y la morfología del músculo en niños con diplegia espástica. El tratamiento dura 12 meses, en los primeros 6 meses se evalúa sólo el tratamiento de fisioterapia a 8 de los 15 niños y en los últimos 6 meses se evalúa el tratamiento de fisioterapia pre y post TB-A en los 15 niños. Los resultados se dividen en dos valoraciones, grupo control versus intervención y dentro del grupo de intervención, pre-TB-A versus post-TB-A. Comparando el grupo control con el de intervención, aparecen mejoras significativas a favor del grupo de intervención en MAS ($p=0.033$) y en la valoración isométrica de los gastrocnemios ($p=0.03$). En la comparación del grupo de intervención pre-TB-A y post-TB-A el grupo post-TB-A muestra mejoras en la valoración isométrica de los gastrocnemios ($p=0.004$) y en la SCALE ($p=0.019$).

Todos los resultados anteriormente descritos están resumidos en la tabla 4 (anexos) junto con un resumen general de los artículos.

4. DISCUSIÓN

Los artículos seleccionados para la revisión sistemática fueron siete: L. Speth et al.²¹, L. Copeland et al.²², A. Picelli et al.²³, S.K. Chaturvedi et al.²⁴, R.E. Thomas et al.²⁵, A. Ferrari et al.²⁶ y S.A. Williams et al.²⁷. Todos ellos tratan acerca del tratamiento de TB-A junto con un tratamiento rehabilitador de fisioterapia para tratar la espasticidad de los niños con PC.

Para hacernos una idea general, agrupando los datos de los 7 ensayos escogidos, han participado en los estudios un total de 198 niños, con una media de edad de 7,1 años, siendo 2,5 y 16 los extremos; un porcentaje de participación entre sexos mucho mayor en los varones, 58%, sin contar la muestra de L. Speth et al.²¹ que no especifica el sexo; la duración media de los estudios ronda los 3 meses, con un seguimiento mínimo de 4 semanas y máximo de 12 meses; todos los artículos mantienen su número inicial de muestra salvo L. Speth et al.²¹ en el que un participante se retiró antes de acabar y R.E. Thomas et al.²⁵ en el que tres de los participantes no acuden a todas las valoraciones.

Esta revisión sistemática pretende mostrar los distintos tratamientos de fisioterapia que se aplican tras la inyección de TB-A en niños con PC. Sin embargo, los resultados encontrados han sido muy dispares entre los estudios incluidos.

En primer lugar, existe una limitación clara respecto al tamaño de la muestra estudiada, ya que tan sólo cuatro estudios superan los 30 participantes. Por otro lado, el diagnóstico que debían presentar los participantes de los ensayos era muy amplio, por lo que la muestra también es muy heterogénea en cuanto al tipo de PC, la edad de los pacientes y el estado cognitivo. Debido a esto, nos encontramos con un gran abanico de tratamientos enfocados cada uno a un tipo de PC. S. Speth et al.²¹ y A. Ferrari et al.²⁶ coinciden en el diagnóstico de hemiplejía espástica para su estudio. Ambos aplican un tratamiento con TB-A pero se diferencian en el tratamiento de fisioterapia. S. Speth et

al.²¹ utiliza BIT como tratamiento fisioterapéutico y obtiene resultados positivos en cuanto al rendimiento bimanual y el cumplimiento de metas. Sin embargo al combinar BIT y TB-A, los resultados se vuelven negativos en la AHA. Lo contrario sucede en A. Ferrari et al.²⁶ que sí demuestra resultados positivos a favor de la TB-A en la AHA, gracias a un tratamiento de terapia en el centro y en casa. Aun así, en S. Speth et al.²¹ se demuestran resultados positivos a favor de la TB-A en cuanto a mejoras motoras, cantidad de movimiento y uso del miembro afecto.

Otra similitud aparece entre los estudios de S.K. Chaturvedi et al.²⁴ y S.A. Williams et al.²⁷ ya que en ambos el diagnóstico es diplegia espástica, pero debido al distinto tratamiento de fisioterapia que se aplica y los diferentes objetivos de cada uno no se pueden hacer comparativas entre ellos.

Los últimos tres ensayos hablan de la PC en general. L. Copeland et al.²² demuestra que un tratamiento de fisioterapia junto con TB-A es eficaz para mejorar la atención y la comodidad en niños con PC que no conservan la marcha. R.E. Thomas et al.²⁵ rechaza la idea de que un tratamiento de fisioterapia grupal mejora el rendimiento y la satisfacción en comparación con uno individual, y a su vez éste no demuestra mejorar la marcha, la función motora, el equilibrio y la capacidad motora gruesa en comparación con el grupal. A. Picelli et al.²³ demuestra la eficacia del tratamiento de TB-A junto con TOCH en niños con PC y sostiene que el tratamiento combinado de TB-A y TOCH favorece la reducción de la espasticidad gracias al efecto neurológico de la TB-A y el efecto analgésico y relajante de TOCH.

Por otro lado, las escalas de valoración no son las mismas en todos los estudios. El ejemplo más claro son las escalas MAS y Tardieu, que ambas miden la espasticidad y sin embargo, no se pueden comparar los resultados entre sí al valorar el síntoma de manera diferente. Por tanto, para evitar sesgos y poder comparar los resultados de

diferentes estudios deberían utilizarse las mismas escalas además de elegir las que sean menos subjetivas, que en este caso sería la escala de Tardieu³⁰. De los ensayos escogidos, tan sólo A. Picelli et al.²³ valora la espasticidad con la escala de Tardieu.

En todos los estudios la aplicación de TB-A se decide a partir de las valoraciones iniciales y los objetivos propuestos por cada participante en particular, aun así debería existir mayor cooperación interdisciplinar para valorar cuáles son los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento. El músculo a tratar y el momento de aplicación son muy relevantes para optimizar los resultados. Por otro lado, el coste económico de la TB-A es complejo, siendo diferente si se utiliza una marca comercial u otra. En el caso del uso de Dysport, los costes son menores que en el uso de Botox, aunque no está demostrado que tenga más eficacia cuanto mayor sea el precio. Pero para que estos costes no supongan ningún problema se debe hacer un uso adecuado, atendiendo a lo anteriormente citado^{28, 29}.

La cantidad de fármaco inyectada en U/kg se especifica en todos los estudios, salvo en A. Picelli et al.²³ y S.K. Chaturvedi et al.²⁴. Para un mismo vientre muscular se inyecta una cantidad muy diferente de un estudio a otro, por ejemplo 9U/kg para el codo y 6U/kg para el antebrazo en S. Speth et al.²¹ y 2U/kg para el codo y 1U/kg para el antebrazo en A. Ferrari et al.²⁶. En el resto de estudios ocurre lo mismo. Si se comparan las cantidades de TB-A inyectada respecto al resultado funcional, no hay una mejora directamente proporcional.

En los estudios cuya duración es de 6 meses o superior, los efectos y beneficios de la toxina van disminuyendo a medida que avanzan las valoraciones, siendo la última alrededor de los seis meses la que menos resultados positivos tiene y el pico de máxima

mejora entre las 4 y las 5 semanas. Esto se debe a que los efectos de la TB-A son pasajeros^{14,15,16}.

A pesar de que todos los estudios establecen un tratamiento de fisioterapia junto con la TB-A, aun falta por establecer una evidencia formal que demuestre el resultado eficaz de la rehabilitación con terapia física tras la aplicación de TB-A, así como cuál debe ser su frecuencia semanal y cuáles son los métodos más adecuados. En los siete ensayos seleccionados se utilizan tratamientos muy diferentes: en S. Speth et al.²¹ se aplica BIT como tratamiento, además de trabajo en casa, y se demuestra sus efectos positivos en cuanto a la mejora en la funcionalidad de ambas manos. L. Copeland et al.²² lleva a cabo un tratamiento de dos semanas con yesos seriados y 4 sesiones de fisioterapia basada en estiramientos, cuyos resultados son positivos si se aplica tras un tratamiento de TB-A. A. Picelli et al.²³ aplica el tratamiento de TOCH junto con estiramientos y técnicas de neurodesarrollo y obtiene resultados positivos en cuanto a la mejora en la fibrosis y la espasticidad al aplicar TB-A y después TOCH. S.K. Chaturvedi et al.²⁴ aplica estiramientos y trabajo de marcha y obtiene resultados positivos muy parecidos en cuanto a su aplicación con TB-A o sin ella. R.E. Thomas et al.²⁵ aplica un tratamiento con estiramientos, fortalecimiento y calentamiento en grupo y en individual y los resultados son muy parecidos en ambos grupos, obteniendo mejoras en cuanto a la satisfacción y la marcha en la terapia grupal y mejoras en los objetivos en la terapia individual. A. Ferrari et al.²⁶ repite los estiramientos anteriores pero añade un tratamiento con órtesis nocturnas y férulas 6 horas al día, cuyos resultados son positivos a favor del uso de la mano y la consecución de objetivos si se aplica tras TB-A. A.S. Williams et al.²⁷ describe un tratamiento con estiramientos y fortalecimiento en terapia y en casa, cuyos resultados son positivos con o sin TB-A.

4.1. Limitaciones del estudio

En relación a la metodología de los ensayos incluidos, existen limitaciones en ciertos aspectos como un tamaño muestral pequeño y heterogéneo, ausencia de un grupo control en algunos de ellos, la falta de ensayos de triple ciego, ya que todos son de doble o simple ciego, la diferencia en cuanto a las escalas utilizadas para el mismo aspecto y la corta duración del estudio en bastantes de ellos.

También han aparecido limitaciones a la hora de hacer la búsqueda bibliográfica ya que en un principio se pretendía centrar el tema en un tipo de PC, pero debido a la falta de evidencia científica de 2010 en adelante, se ha tenido que hablar de la PC de manera general. Por ello, conviene realizar futuras investigaciones acerca del tratamiento de TB-A junto con fisioterapia diferenciando cada tipo de PC, ampliando el tamaño muestra a un mínimo de 50 participantes y especificando mejor la edad, ya que en edades tan tempranas las diferencias son muy grandes en cuanto a habilidades, crecimiento y aprendizaje.

En cuanto a los resultados, en varios estudios ha habido problema con los resultados estadísticos ya que no estaban registrados detalladamente y no quedaba claro si el resultado era significativo o no y con qué tratamiento salían más beneficios. Al igual que el tratamiento, que en muchos de los ensayos no se especifica el número de sesiones aplicadas ni las características de los tratamientos entre las que se incluyen el número de repeticiones, el peso y resistencia aplicadas y la duración de cada actividad. Así mismo, la duración de los tratamientos y los estudios debería ser mayor para comparar mejor la eficacia de la TB-A.

5. CONCLUSIÓN

El tratamiento combinado de fisioterapia junto con TB-A, inyectada en fibras musculares espásticas en niños con PC, disminuye el tono muscular. Además demuestra ser una estrategia terapéutica beneficiosa en cuanto a la ganancia en el rango articular, la reducción de la espasticidad y la mejora de la funcionalidad. Como consecuencia, hay una mejora en la ejecución de las AVD y la consecución de objetivos personales para cada paciente. Estos cambios son limitados en el tiempo ya que la TB-A es temporal, produciéndose el pico de mejora pasado un mes de la inyección y tras un año, el tono se encuentra parecido a como estaba antes de comenzar el tratamiento. Hay ciertos factores que mejoran la eficacia de este tratamiento y son el precoz inicio del tratamiento a una edad temprana, la aplicación en pacientes que no presenten deformidades fijas, discapacidad intelectual grave o epilepsia no tratable y una buena relación multidisciplinar entre los profesionales²⁹.

La intervención de la TB-A debe ser más concreta en cuanto a la elección de la marca a inyectar, los músculos a tratar y las dosis a aplicar. A su vez el tratamiento de fisioterapia debe ser más específico para los objetivos que se quieren conseguir y se debe relatar más detalladamente.

La revisión sistemática estuvo limitada por la difícil búsqueda de artículos que traten la espasticidad con fisioterapia y TB-A desde 2010. Por ello es necesario que se amplíen los ensayos clínicos controlados y aleatorizados acerca del tema anterior, con una muestra grande para evidenciar los resultados y un tratamiento mejor detallado.

.

6. ANEXOS

Tabla 1: Búsqueda sistemática: Bases de datos, términos de búsqueda y resultados.

| Término de búsqueda | Filtro | Base de datos | Combinaciones | Nº de artículos | Tipo de artículo |
|---|---------------------------------|------------------|--|-----------------|---|
| T1. Cerebral palsy (Mesh) | F1. Randomized controlled trial | Medline (Pubmed) | T1 AND T2 | 499 | Revisión: 96 Ensayo clínico: 153 ECAs: 89 |
| T2. Botulinum toxins, type A (Mesh) | F2. Controlled trial | | T1 AND T2 F1 | 89 | |
| T3. Children | F3. Clinical trial | | T1 AND T2 F1 + F4 + F6 + F7 | 25 | |
| T4. Physical Therapy Modalities (Mesh) | F4. 5 years | | T1 AND T2 F1 + F4 + F5 + F6 + F7 | 23 | |
| T5. Physical Therapy | F5. Language (spanish/english) | | T1 AND T2 AND T4 | 72 | Revisión: 13 Ensayo clínico: 24 ECAs: 17 |
| | F6. Humans | | T1 AND T2 AND T4 F1 | 17 | |
| | F7. Child | | T1 AND T2 AND T4 F1 + F7 | 16 | |
| | | | T1 AND T2 AND T4 F1 + F5 + F6 + F7 | 16 | |
| | | | T1 AND T2 AND T4 F1 + F4 + F5 + F6 + F7 | 9 | |
| | | | | | |
| | | TripDatabase | T1 T2 T4 | 52 | |
| | | | T1 T2 T3 T4 | 48 | Revisiones: 7 ECAs: 19 |
| | | | T1 T2 T3 T4 F2 + F4 | 10 | |
| | | PEDro | | | |
| | | | T1 T2 T5 | 2 | |
| | | | T1 T2 T3 T5 | 2 | Revisiones: 0 Ensayo clínico: 2 |
| | | | T1 T2 T3 T5 F3 | 2 | |
| | | | T1 T2 T4 T6 F3 + F4 | 0 | |

Figura 2: Diagrama de estrategia de búsqueda y selección de artículos.

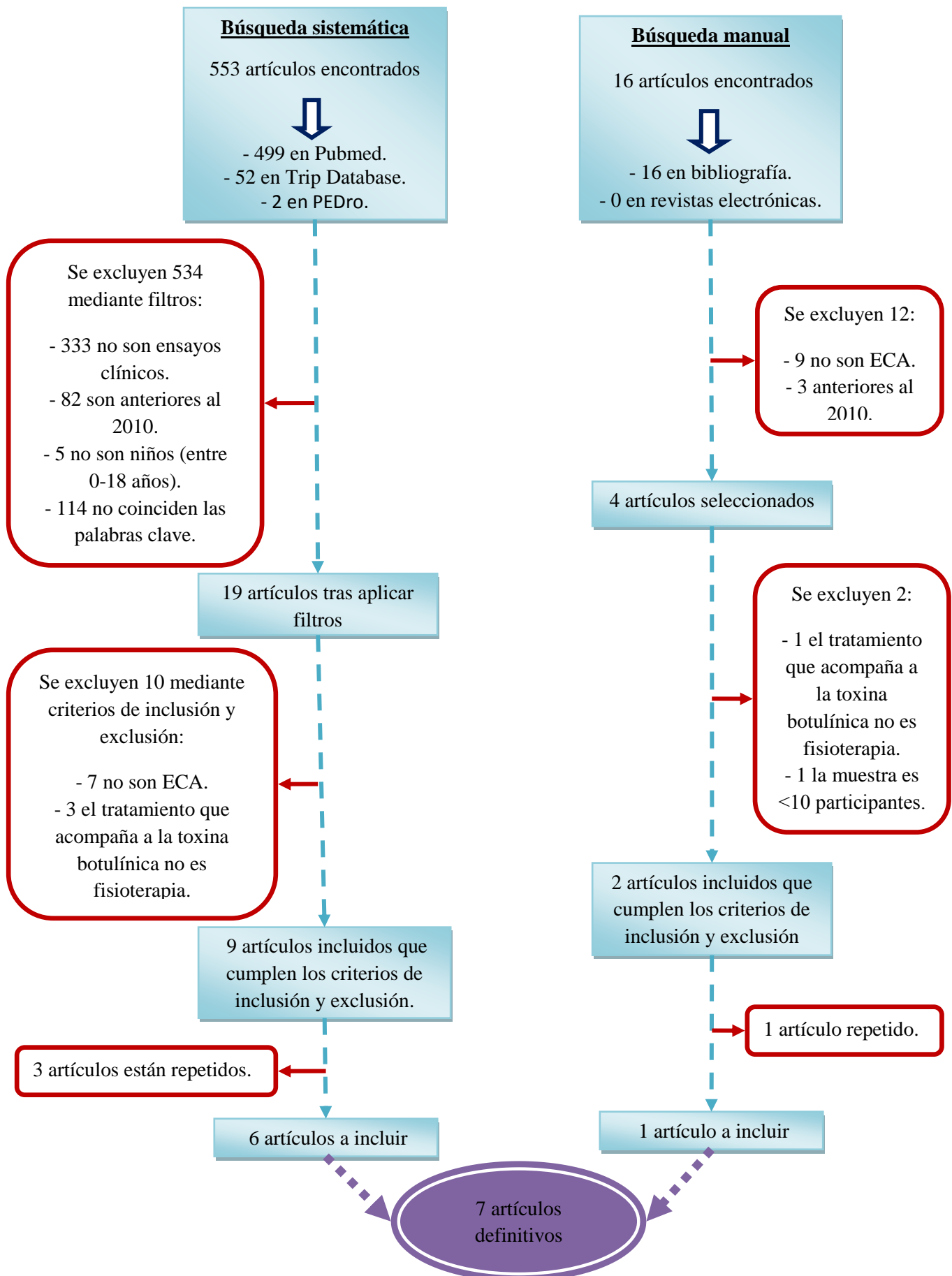


Tabla 3: Evaluación metodológica CASPe.

| ESTUDIO | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | RESULTADO |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----------------|----|----|----|-----------|
| L. Speth et al. ²¹ (2015) | SI | NO | NO | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | NO | 7 |
| L. Copeland et al. ²² (2014) | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | SI | 10 |
| A. Picelli et al. ²³ (2016) | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | NO | 9 |
| S.K. Chaturvedi et al. ²⁴ (2013) | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | NO: No aparece | SI | SI | SI | 9 |
| R.E. Thomas et al. ²⁵ (2016) | SI | SI | NO | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | NO | 9 |
| A. Ferrari et al. ²⁶ (2014) | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | NO | 9 |
| S. A. Williams et al. ²⁷ (2013) | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI (IC 95%) | SI | SI | SI | 10 |
| <p>Cuadro resumen escala CASPe:</p> <p>1, 2, 3... : Número de la pregunta en la escala.</p> <p>Respuestas posibles: SI/NO/NO SE</p> <p>1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? 3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? 4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? 5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? 6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? 7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? 8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? 9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> | | | | | | | | | | | | |

Tabla 4: Resumen de los ECAs incluidos en la revisión sistemática

| AUTOR AÑO TIPO DE ESTUDIO | OBJETIVOS | PARTICIPANTES | INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN Y DURACIÓN | INTERVENCIÓN TB-A | INTERVENCIÓN FISIOTERAPIA | RESULTADOS |
|---|---|---|--|---|--|---|
| L. Speth et al.²¹ 2015 Ensayo clínico Holanda | <p>Valorar la eficacia del tratamiento con TB-A y BIT, en conjunto o por separado, en niños con hemiplejia espástica.</p> | <p>35 niños</p> <p>Edad media: 7,14 años.</p> <p>Diagnóstico de hemiplejia espástica.</p> <p>MACS (11 nivel I, 15 nivel II, 9 nivel III)</p> <p>4 grupos de TTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sólo TB-A (n=5) - Sólo BIT (n=11) - TB-A + BIT (n=13) - Grupo control (n=6) <p>22 se colocan aleatoriamente, 13 eligen los padres el grupo.</p> | <p>Duración: 24 semanas.</p> <p>Para valorar BIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AHA (medida primaria) - AK - OSAS - ABILHAND-kids <p>Para valorar los objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAS - Evaluación en video - COPM | <p><u>Sólo grupos con tratamiento de TB-A</u></p> <p>Se eligen los músculos y las dosis según los objetivos de cada niño.</p> <p>Marca: Dysport®</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6-9 U/Kg músculos alrededor del hombro. - 3-6 U/Kg músculos del antebrazo. <p><150 U por inyección</p> <p>Aplicación con anestesia general</p> <p>Electroestimulación para localizar punto de inyección</p> <p>Placebo: Solución salina.</p> | <p><u>Sólo grupos con tratamiento de BIT</u></p> <p>BIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 min fisioterapia. - 1 hora TO <p>2 veces/semana durante 12 semanas.</p> <p>Trabajo en casa 40-60 min diarios.</p> | <p>AHA</p> <ul style="list-style-type: none"> - a las 12 semanas resultados significativos a favor de grupos sin TB-A. <p>AK</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras significativas en el grupo sólo BIT a las 12 semanas. <p>OSAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 24 semanas mejoras significativas a favor de TB-A en los pequeños. - En 6 y 24 semanas mejoras significativas a favor de TB en los mayores. <p>ABILHAND-kids</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras significativas en grupos con BIT a las 12 y 18 semanas. - NS a las 24 semanas. <p>GAS</p> <p>No se calculan resultados estadísticos.</p> <p>COPM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras significativas en rendimiento y satisfacción a favor de BIT en 12 y 24 |

| | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|--|
| | | | | | | semanas. |
| L. Copeland et al.²² 2014 ECA doble ciego Australia | Dar eficacia al tratamiento con TB junto con terapia física para mejorar las necesidades de atención y comodidad de los niños con PC que no tienen marcha. | 41 niños Edad media: 7,1 años. Diagnóstico de PC. GMFCS (e nivel IV, 28 nivel V). 2 grupos de TTO: - 1: TB-A y terapia física (n=23). - 2: Placebo y terapia física (n=18). | Duración: 16 semanas. Medida primaria: - COMP (satisfacción y rendimiento) Medidas secundarias: - PPP - CPCHILD - CCHQ - CPQOL-child | <u>Sólo grupo 1:</u> Los músculos a tratar se eligen según los objetivos particulares. Marca: Botox®. - 0,5-4U/Kg por músculo. Dosis máxima: 12U/Kg de peso corporal Anestesia local. Ecografía para localizar el punto de inyección. Placebo: Solución salina | <u>Ambos grupos de tratamiento:</u> Inicio 2 semanas post-inyección de TB. 2 semanas de yesos seriados + 4 sesiones de 1 hora de terapia física. | COPM: - Satisfacción: Resultados significativos a favor de TB-A (p=0.007) a las 4 semanas y se mantiene a las 16 semanas (p=0.003). - Rendimiento: Resultados significativos a favor de TB-A a las 4 semanas (p=0.001), NS a las 16 semanas. CPCHILD: - NS a las 4 semanas, pero resultados significativos a las 16 semanas (p=0.008). PPP (n=18): - Sólo han tenido dolor 18 participantes y los resultados han sido NS en 4 y 16 semanas. CCHQ: - NS en 4 y 16 semanas. CPQOL-child: - NS en 4 y 16 semanas. |
| A. Picelli et al.²³ 2015 ECA simple ciego Italia | Comparar los efectos clínicos y en ecografía de la TB-A con TOCH y TB-A sólo en niños con PC. | 10 niños (9 chicos, 1 chica) Edad media: 9,7 años. Diagnóstico de PC espástica. | Duración: 4 semanas. Para valorar ecografía: - %HRD - Heckman Scale Para valorar espasticidad: | <u>Ambos grupos de tratamiento:</u> Se eligen los músculos y las dosis dependiendo de la exploración clínica. Músculos: bíceps | <u>Ambos grupos de tratamiento:</u> - 30 min. técnicas de neurodesarrollo. - 15 min. estiramientos músculos con TB-A. - 15 min. | En ecografía: - Heckman Scale: NS - % HRD: Resultados significativos a favor de la TB-A con TOCH en 1 mes (p=0.021). En espasticidad: |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|--|
| | | <p>>1 en MAS en los músculos afectos.</p> <p>GMFCS (2 nivel I, 2 nivel II, 3 nivel II, 3 nivel IV).</p> <p>2 grupos de TTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1: TB-A y TOCH (n=5). - 2: TB-A (n=5). | <p>- MAS</p> <p>- Tardieu (TSG/TSA)</p> | <p>femoral, gastrocnemio, flexores de codo y flexores de muñeca.</p> <p>- Disolución 100U/1mL en 0,9% de solución salina.</p> <p>Aplicación con anestesia local.</p> | <p>Fortalecimientos.</p> <p>12 sesiones post TB-A de 60 min, 3 veces a la semana.</p> <p><u>Sólo grupo 1:</u></p> <p>- 3 sesiones de terapia de TOCH.</p> <p>Empezando 7 días después de la TB-A.</p> | <p>- MAS: Resultados significativos a favor de la TB-A con TOCH en 1 mes (p=0.001).</p> <p>- Tardieu: TSG y TAS no significativos.</p> |
| <p>S.K. Chaturvedi et al.²⁴</p> <p>2014</p> <p>ECA simple ciego</p> <p>India</p> | <p>Comparar los efectos del tratamiento de TB-A y fisioterapia con el tratamiento de fisioterapia sola, mediante tractografía con tensor de difusión en niños con diplegia espástica.</p> | <p>36 niños (23 chicos y 13 chicas)</p> <p>Edad media: 4,4 años.</p> <p>Diagnóstico de diplegia espástica.</p> <p>Nacidos a término.</p> <p>Coficiente intelectual >34.</p> <p>2 grupos de TTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1: Fisioterapia sola (n=18). - 2: TB-A y fisioterapia (n=18) | <p>Duración: 6 meses.</p> <p>Medidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GMFM con MRI. - DTI con MRI y FA. | <p><u>Solo grupo 2</u></p> <p>Marca: Dysport®</p> <p>Músculos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para patrón de marcha en tijera, músculos: bíceps femoral y ADD de cadera. - Para deformidad en equino, músculos: gastrocnemio y sóleo. <p>1 inyección máximo 30U/Kg por músculo</p> <p>Dosis total <100U</p> | <p><u>Ambos grupos de tratamiento</u></p> <p>Por la mañana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 min estiramiento progresivo, comenzando con 0,5 Kg de peso. <p>Por la tarde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 min trabajo de marcha. | <p>En GMFM mediante MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras significativas en ambos grupos de tratamiento (p<0.001) en comparación con el inicio. <p>FA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras significativas en ambos grupos de tratamiento (p<0.001) en comparación con el inicio. |
| <p>R.E. Thomas et al.²⁵</p> <p>2016</p> <p>ECA simple ciego</p> <p>Australia</p> | <p>Comparar la fisioterapia grupal con la individual tras la aplicación de TB-A en los MMII en niños con PC que conservan la</p> | <p>34 niños (24 chicos, 10 chicas)</p> <p>Edad media: 7,8 años.</p> <p>Diagnóstico de PC.</p> | <p>Duración: 26 semanas.</p> <p>Como medidas primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - COPM (satisfacción y rendimiento) | <p><u>Ambos grupos de tratamiento</u></p> <p>Marca: Botox®</p> <p>Músculos: gastrocnemio, isquiotibiales, aductores y</p> | <p><u>Ambos grupos de tratamiento</u></p> <p>6 sesiones de 1 hora a la semana que constan de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 min calentamiento inicial. | <p>COPM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rendimiento: NS - Satisfacción: NS a las 10 semanas, resultados significativos a favor del grupo 1 (p<0.01). |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--|
| | marcha. | GMFCS (14 nivel I, 13 nivel II, 7 nivel III). 2 grupos de TTO: - 1: Fisioterapia en grupo (n=17). - 2: Fisioterapia individual (n=17). | - EVGS Como medidas secundarias: - PRT - 1MFWT - GMFM-88 - CPQOL-child | tibial posterior. -Dosis en grupo 1: Total 184,1U, por dosis 7U/kg. -Dosis total en grupo 2: total 192,5U, por dosis 8U/kg. | - 10 min flexibilidad de MMIL. - Circuito con fortalecimiento funcional y equilibrio. - 5 min calentamiento final. Ejercicios en casa 3 veces a la semana. Ambos grupos hacen el mismo TTO pero 1 en grupo y 2 en individual. | EVG: NS PRT: Resultados significativos a favor del grupo 2 a las 10 y 26 semanas (p=0.0005). 1MFWT: Resultados significativos a favor del grupo 1 a las 26 semanas (p=0.006). GMFM-88: NS CPQOL-child: Resultados significativos a favor del grupo comparado con la medida base (p=0.002). |
| A. Ferrari et al. ²⁶ 2014 ECA doble ciego Italia | Investigar la eficacia de la TB-A combinada con un tratamiento individualizado de fisioterapia/ortesis que mejore la actividad del MS en las AVD en niños con hemiplejia y comparar los resultados con un tratamiento sin TB-A. | 27 niños (13 chicas y 14 chicos). Edad media: 6,27 años. Diagnóstico de hemiplejia espástica. 2 grupos de TTO: - Grupo de TB-A (n=11). - Grupo placebo (n=16). | Duración: 6 meses. Para valorar actividad: -AHA Para valorar AVD: - PEDI - ABILHAND-kids Para valorar funciones y estructuras: - MAS - PRS-UL | <u>Solo grupo con tratamiento de TB-A</u> Marca: Botox® Disolución: 100U/1ml Dosis media: -2U/kg peso corporal/músculo encima del codo. - 1-2U/kg peso corporal/músculo en antebrazo. - 0.5 Ukg peso corporal/músculo en mano. <300 U para cada niño. Placebo: solución salina | <u>Ambos grupos de tratamiento</u> 45 minutos semanales durante 24 semanas. - Estiramientos. - Control motor y trabajo de percepción mediante juegos. - Trabajo de una sola mano las primeras semanas, después bimanual. Férulas y órtesis funcionales durante la noche y 6 horas al día durante las AVD. | AHA - Mejoras significativas a favor de TB-A en T2 (p=0.025). PEDI: NS ABILHAND-kids: NS MAS: NS PRS-UL: NS GAS - Mejoras significativas en T2 (p=0.03) a favor de TB-A. |

| | | | | | | |
|---|---|--|--|---|---|---|
| <p>S. A. Williams et al. 27</p> <p>2013</p> <p>ECA doble ciego</p> <p>Australia</p> | <p>Investigar el efecto de la TB-A y el fortalecimiento muscular en la fuerza y morfología del músculo en niños con PC.</p> | <p>15 niños (10 niños, 5 niñas).</p> <p>Edad media: 8,5 años.</p> <p>Diagnóstico: diplegia espástica.</p> <p>GMFCS niveles I-II.</p> <p>2 grupos de TTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Control (n=8): sólo fisioterapia - Intervención (n=15): PRE (1°TB-A + 2° terapia física) / POST (1° terapia física + 2° TB-A). | <p>Duración: 12 meses.</p> <p>Valoraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - B: para grupo control 6 meses. - A1-A2: 2 y 12 semanas, PRE TB-A. - A3-A4: 2 y 12 semanas, POST TB-A. <p>Para valorar objetivos: GAS</p> <p>Para valorar espasticidad: MAS.</p> <p>Para valorar control motor: SCALE</p> <p>Para medir la fuerza (KF, KE): Biodex System-3 dynamometer.</p> <p>MRI</p> | <p><u>Sólo grupo de intervención (pre y post TB-A)</u></p> <p>Tipo: Botox®.</p> <p>Músculos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrocnemio (30 piernas, 2-6U/Kg) - Isquiotibiales (10 piernas, 2-4U/Kg) - Sóleo (4 piernas, 1-2U/Kg) - Aductores (2 piernas, 1U/Kg). - Recto femoral (2 piernas, 1U/Kg). - Tibial posterior (1 pierna, 1U/Kg). <p><3 inyecciones por pierna.</p> | <p><u>Ambos grupos de tratamiento</u></p> <p>3 veces/semana, durante 10 semanas.</p> <p>En casa con supervisión de un fisioterapeuta y un familiar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estiramientos pasivos y manuales de MMII. - Fortalecimiento con carga en aumento progresivo. | <p><u>Grupo control vs. intervención</u></p> <p>Valoración isométrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrocnemios muestran mejoras significativas (p=0.03). <p>Diferencias en volumen muscular: NS</p> <p>MAS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mejoras significativas a favor del grupo de intervención (p=0.033) <p>KF, KE: NS</p> <p>SCALE: NS</p> <p><u>PRE vs. POST TB-A</u></p> <p>Valoración isométrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrocnemios muestran mejoras significativas (p=0.004) en POST. <p>Diferencias en volume muscular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NS a los 6 meses. <p>GAS (entre A1 y A4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PRE mejora significativa (p=0.04) - POST mejora significativa (p=0.017) <p>MAS: NS</p> <p>SCALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejora significativa post |
|---|---|--|--|---|---|---|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | TB-A (p=0.019). KF, KE: NS, aunque en general PRE ha mejorado más. |
|--|--|--|--|--|--|---|

6. **BIBLIOGRAFÍA**

1. N. Fejerman, E. Fernández Álvarez. Neurología Pediátrica. Ed. Médica Panamericana; 2007.
2. P. Poo Argüelles. Parálisis cerebral infantil. AEP [Internet]. 2008 [Citado 2016] Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36-pci.pdf>
3. G.R. Robaina Castellanos, S. de la C. Riesgo Rodríguez, M. S. Robaina Castellanos. Evaluación diagnóstica del niño con parálisis cerebral. Rev. Cubana Pediatr 2007; 79(2).
4. F. Vivancos-Matellano a, S.I. Pascual-Pascual b, J. Nardi-Villardaga c, F. Miquel-Rodríguez d, I. de Miguel-León f, M.C. Martinez-Garre et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. Rev Neurol 2007; 45; 365-375.
5. S.I. Pascual-Pascual a, A. Herrera-Galante b, P. Póo c, V. García-Aymerich d, M. Aguilar-Barberà e. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. Rev Neurol 2007; 44; 303-309.
6. R. Calderón-González, R.F. Calderón-Sepúlveda. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. Rev Neurol 2002; 34: 52-59.
7. R. Garreta-Figuera, J. Chaler-Vilaseca, A. Torrequebrada-Gimenez. Guía de práctica clínica del tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. Rev Neurol 2010; 50; 685-699.
8. R.W. Bohannon, M.B. Smith. Interrater Reliability of a Modified Asworth Scale of Muscle Spasticity. Phys Ther 1987; 67(2): 206-207.
9. J.W. Gorter, M. Ketelaar, P. Rosenbaum, P.J.M. Helders, R. Palisano. Use of the GMFCS in infants with CP: the need for reclassification at age 2 years or older. Developmental Medicine & Child Neurology 2008; 51: 46-52.

10. A.C. Eliasson, L. Krumlinde-Sundholm, B. Rönblad, E. Beckung, M. Arner, A.M. Öhrvall, P. Rosenbaum. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 7: 549-554.
11. M. Holmefur, P. Aarts, B. Hoare, L. Krumlinde-Sundholm. Test-retest and alternate forms reliability of the assisting hand assessment. *J Rehabil Med* 2009; 41: 886–891.
12. R. Cano de la cuerda, S. Collazo Vázquez. *Neurorehabilitación: Métodos específicos de valoración y tratamiento*. España: Editorial médica panamericana; 2012.
13. E. García Díez. *Fisioterapia de la espasticidad: técnicas y métodos*. Fisioterapia 2004; 26; 25-35.
14. F. Heinen, K. Desloovere, A. Schroeder, S. Berweck, I. Borggraeve, A. Van Campenhout et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; 14(1): 45-66.
15. M. Rodríguez-Piñero Durána, M. Cantador Hornerosb, C. Muro Guerraa, M.J. Zarco Períñan, M.E. Martínez-Sahuquilloa, C. Echevarría Ruiz de Vargasa. Papel de la toxina botulínica tipo A en la prevención de la luxación de cadera en niños con parálisis cerebral. *Rehabilitación* 2011; 45(1): 29-34.
16. F. de Andrés-Nogales, A. Morell, J. Aracil, C. Torres, I. Oyagüez, M. A. Casado. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp.* 2014; 38(3): 193-201.

17. El-Shamy SM, Eid MA, El-Banna MF. Effect of the extracorporeal shock wave therapy on gait pattern in hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014; 93; 1065-1072.
18. M.I. Gonkova^a, E.M. Ilieva^a, G. Ferrier^c, I. Chavdarov^b. Effect of radial shock wave therapy on muscle spasticity in children with cerebral palsy. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2013; 36 (3): 284-290.
19. A.M. Gordon, Y.C. Hung, M. Brandao, C.L. Ferre, H.C. Kuo, K. Friel et al. Bimanual training and constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(8): 692-702.
20. M. Stokes. *Fisioterapia en la rehabilitación neurológica*. 2^a ed. Madrid: Elsevier Mosby; 2006.
21. L. Speth, Y. Jassen-Potten, E. Rameckers, A. Defesche, B. Winkerns, J. Becher et al. Effects of botulinum toxin A and/or bimanual task-oriented therapy on upper extremity activities in unilateral cerebral palsy: a clinical trial. *BMC Neurology*. 2015; 15.
22. L. Copeland, P. Edwards, M. Thorley, S. Donaghey, L. Gascoigne-Pees, M. Kentish et al. Botulinum Toxin A for Nonambulatory Children with Cerebral Palsy: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2014; 165 (1): 140-146.
23. A. Picelli, E. La marchina, F. Gajofatto, A. Pontillo, A. Vangelista, R. Filippini et al. Sonographic and clinical effects of botulinum toxin Type A combined with extracorporeal shock wave therapy on spastic muscles of children with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil*. 2016; 18: 1-5

24. S.K. Chaturvedi, Y. Rai, A. Chourasia, P. Goel, V.K. Paliwal, R.K. Garg et al. Comparative assessment of therapeutic response to physiotherapy with or without botulinum toxin injection using diffusion tensor tractography and clinical scores in term diplegic cerebral palsy children. *Brain & Development*. 2013; 35: 647-653.
25. R.E. Thomas, L.M. Johnston, L. Sakzewski, M.J. Kentish, R.N. Boyd. Evaluation of group versus individual physiotherapy following lower limb intramuscular Botulinum Toxin-Type A injections for ambulant children with cerebral palsy: A single-blind randomized comparison trial. *Research in Developmental Disabilities*. 2016; 54: 267-278.
26. A. Ferrari, A.R. Maoret, S. Muzzini, S. Alboresi, F. Lonbardi, G. Sgandurra et al. A randomized trial of upper limb botulinum toxin versus placebo injection, combined with physiotherapy, in children with hemiplegia. *Research in Developmental Disabilities*. 2014; 35: 2505-2513.
27. S.A. Williams, C. Elliott, J. Valentine, A. Gubbay, P. Shipman, S. Reid. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disability & Rehab*. 2013; 35 (7): 596-605.
28. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX®) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005; 112 (7): 905-913.
29. Dressler D, Bidalke H. Immunological aspects of Botox, Dysport® and Myobloc/Neurobloc. *Eur J. Neurol* 2006; 13: 11-15.

30. W.K. Ling Yam, M.S. Mei Leung. Interrater Reliability of Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in Children With Spastic Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. 2006; 21: 1031-1035.